

Синтез 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов и производных фталазиндиона

Проказников М.А.,* Котов А.Д., Орлов В.Ю.

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, 150000, Ярославль, Советская, 14, Ярославль. Факс: 4852 797751; тел: 4852 442928; E-mail: Michael-prok@yandex.ru

Азагетероциклы широко востребованы как полупродукты для фармацевтических препаратов, мономеров, сцинтилляторов, «модификаторов» нанотрубок, материалов, обладающих жидкокристаллическими и нелинейно-оптическими свойствами, лигандных компонент каталитических систем и т.д. Поэтому разработка новых, экологичных, доступных и перспективных методов их получения является очень актуальной задачей. В работе предложены эффективные методы синтеза 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов, 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фталазиндиона и 5,7,12,14-тетрагидрофталазино[2,3-*b*]фталазин-5,7,12,14-тетраона, не требующие дорогостоящих реактивов.

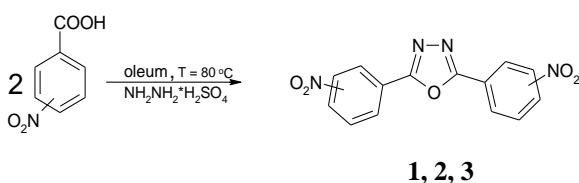
Введение

Разработка новых, доступных и перспективных методов синтеза достаточно сложных органических соединений, является очень актуальной, и широко востребованной задачей. В этой связи, перед химиками-синтетиками встает вопрос о минимизации операционного времени синтеза, повышении выхода целевых продуктов, а также возможности целенаправленного управления химическим процессом. Одним из вариантов, обеспечивающих развитие данного подхода, является реакция конденсации, носящая как внутри-, так и межмолекулярный характер и позволяющая получать азагетероциклы, имеющие большое практическое значение¹⁻⁵. Нами исследовалось химическое поведение нитробензойных и нитрофталевых кислот в условиях реакции конденсации с гидразин-сульфатом и дигидразидом щавелевой кислоты в среде олеума.

Результаты и обсуждение

В результате взаимодействия нитробензойных кислот с гидразин-сульфатом в среде олеума происходит формирование соответствующих 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов с высокими (более 80%) выходами (схема 1). Время протекания данной реакции составляет около 8 часов.

Протекание целевой реакции практически не зависит от местоположения заместителя в структуре



где 1: 4-NO₂, 2: 3-NO₂, 3: 2,4-(NO₂)₂

Схема 1. Синтез 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов

субстрата, и даже такой объемный заместитель как нитрогруппа, находящийся в *орто*-положении к карбоксильной группе, позволяет получать соответствующий 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазол 3 с достаточно высоким выходом.

Строение и индивидуальность полученных соединений были доказаны комплексом методов анализа. Характерной особенностью ПМР-спектра 2,5-ди-(4-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазола 1 является то, что все ароматические протоны выходят синглетом при 8,5 м.д. (рис. 1). Это говорит о том, что оксадиазольный цикл проявляет такие же сильные электроакцепторные свойства, как и нитрогруппа. Кроме того, смещение спектра в область слабого поля также подчёркивает то, что оксадиазольный цикл является сильным акцептором.

Взаимодействием нитробензойных кислот с дигидразидом щавелевой кислоты в среде олеума были получены соответствующие динитроарены, содержащие два 1,3,4-оксадиазольных цикла (схема 2).

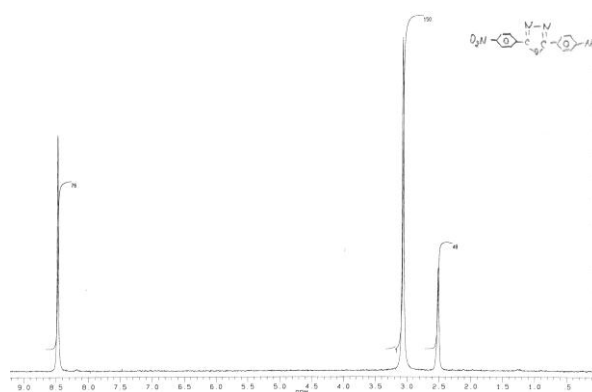
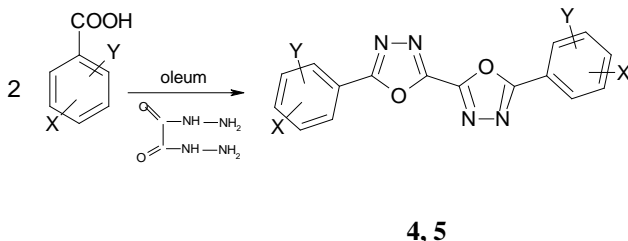


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹H 2,5-ди-(4-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазола



где **4**: X = 4-NO₂, Y = H; **5**: X = 5-NO₂, Y = 2-Cl

Схема 2. Получение азагетероциклических соединений, содержащих два 1,3,4-оксадиазольных цикла

Условия проведения данных реакций аналогичны взаимодействию нитробензойных кислот с гидразин-сульфатом, хотя выход конечных продуктов существенно ниже.

Рассмотренный выше тип взаимодействия позволяет не только получать соответствующие 1,3,4-оксадиазолы, но и открывает направления для конструирования аннелированных гетероароматических систем, способных, в свою очередь, подвергаться дальнейшей модификации с образованием широкого ряда практически ценных веществ, в том числе и перспективных противотуберкулезных препаратов⁶.

Конденсацией 2,5-ди(4-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазола с фенилацетонитрилом в сильно основной спиртовой среде с умеренным выходом был получен соответствующий бис-антраил **6** (схема 3). Реакция протекает при температуре 40°C и времени процесса 20 ч с выходом целевого продукта 76%.

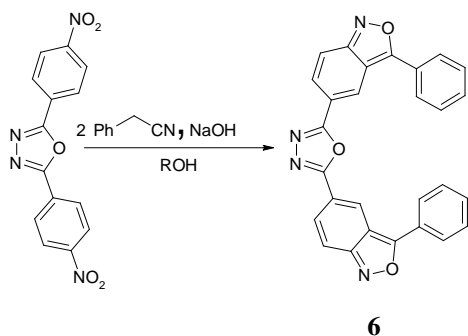


Схема 3. Синтез бис-2,1-бензизоксазола

Полученное соединение, содержащее в своем составе несколько гетероциклических фрагментов, представляет огромный интерес как полупродукт не только для фармацевтических препаратов, но и для получения мономеров для термостойких полимеров, сцинтилляторов, материалов, обладающих жидкокристаллическими и нелинейно-оптическими свойствами, и т.д. Поэтому был исследован альтернативный путь его получения, используя взаимодействие 4-нитробензойной кислоты с фенилацетонитрилом через образование соответствующего 2,1-бензизоксазола **7** (схема 4).

3-Фенил-2,1-бензизоксазол-5-карбоновая кислота **7** была синтезирована при комнатной температуре за 10 часов с выходом 62%. Структура подтверждена

данными ИК и ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии.

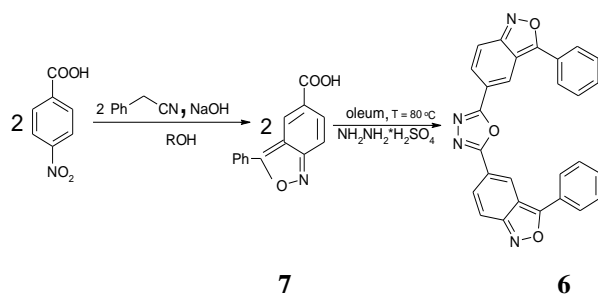


Схема 4. Альтернативный путь синтеза бис-2,1-бензизоксазола

Конденсацией кислоты **7** с гидразин-сульфатом в среде олеума был получен продукт **6**. Однако в данном случае чистота и выход целевого продукта ниже, чем при реализации пути, изображенного на схеме 3.

Исследование поведения нитрофталевых кислот в условиях реакции конденсации с гидразин-сульфатом и дигидразидом щавелевой кислоты в среде олеума позволило установить зависимость направления протекания процесса от температуры. Нами обнаружено, что при взаимодействии 3-нитрофталевой кислоты с гидразин-сульфатом или дигидразидом щавелевой кислоты при температуре 85-90°C происходит образование смеси 5-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фалазиндиона **8** и 1,8-динитро-5,7,12,14-тетрагидрофалазино[2,3-b]фалазин-5,7,12,14-тетраона **9** (схема 5) в процентном соотношении 80 : 20 соответственно (по данным ВЭЖХ), а при температуре 75-80°C соотношение составляет 30 : 70 соответственно. Суммарный выход составил 75%.

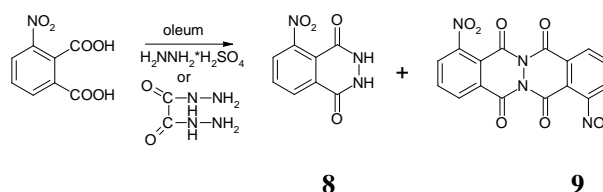


Схема 5. Реакция конденсации 3-нитрофталевой кислоты

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Bruker AC-300 SF=300.13 МГц в ДМСО-d₆, внутренний стандарт - ГМДС. ИК спектры веществ записывали на приборах SPECORD M-80 (ГДР), Bruker в виде суспензии в вазелиновом масле. Масс-спектры получены на приборе MX-1310. Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на хроматографе фирмы HITACHI, модель насоса L-7100, модель детектора L-7400 УФ 190 – 600 nm (254 nm), колонка (1 × d) 250 × 4 мм, носитель NUCLEOSIL – 100-5 C18, подвижная фаза ацетонитрил : вода = 80 : 20 (скорость 1 мл/мин), P=115 бар, растворитель пробы – ацетонитрил. В

качестве внутреннего стандарта использовали 1-хлор-4-нитробензол.

1,3,4-оксадиазолы получали следующим образом: к смеси 30 мл олеума и гидразин-сульфата (или дигидразида щавелевой кислоты) (10 ммоль) при комнатной температуре добавляли ароматическую кислоту (20 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 8 ч при температуре 80-85°C, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

Реакцию конденсации фталевых кислот осуществляли следующим образом: к смеси 20 мл олеума и гидразин-сульфата (или дигидразида щавелевой кислоты) (4.7 ммоль) при комнатной температуре добавляли 3-нитрофталевую кислоту (4.7 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 8 ч при температуре 85-90°C (80°C в случае использования дигидразида щавелевой кислоты), охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, обрабатывали кипящим 2-пропанолом, нерастворимую часть отделяли горячей фильтрацией и сушили. В случае использования гидразин-сульфата получили 0.17 г 1,8-динитро-5,7,12,14-тетрагидрофталазино[2,3-*b*]фталазин-5,7,12,14-тетраона ярко-оранжевого цвета (выход 19.10%). Выпавший после охлаждения фильтрата осадок сушили на воздухе, получили 0.73 г 5-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фталазиндиона ярко-желтого цвета (выход 75.25%).

2,5-ди-(4-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол: Т.пл. > 280 °C. ЯМР ¹H спектр (ДМСО, δ, м. д.): 8,48 с (8H, Ar). Масс-спектр, *m/z* (I, %): 312 (M⁺, 65), 150 (100) [O₂N-C₆H₄CO]⁺, 104 (26) [C₆H₄CO]⁺.

2,5-ди-(3-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол: Т.пл. > 280 °C. ЯМР ¹H спектр (ДМСО, δ, м. д.): 8,89 м (2H, H²), 8,64 м (2H, H⁴), 8,51 м (2H, H⁶), 7,95 м (2H, H⁵).

Фенил-2,1-бензизоксазол-5-карбоновая кислота: Т.пл. 248.0...250.0°C (AcOH). ИК спектр, см⁻¹: ν_{OH}=2640, ν_{C=O}=1704. ЯМР ¹H спектр (ДМСО, δ, м. д.): 8.61 д (1H, H₄), 7.85 дд (1H, H₆), 7.62 д (1H, H₇), 804 дд (2H, H₂' + H₆'), 7.60 м (3H, H₃' + H₄' + H₅'), 13.05 шс (1H, COOH). Масс-спектр, *m/z* (I, %): 239 (M⁺, 100), 222 (17), 194 (24), 166 (39), 139 (18), 105 (21), 77 (100), 51 (43).

5-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фталазиндион: Т.пл. 297-300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Hz): 8.18 (д 1H, H-8, J 10 Hz), 8.08 (д, 1H, H-6, J 9 Hz), 8.06 (т, 1H, H-7, J₇₋₈ 10 Hz, J₇₋₆ 9 Hz), 11.95 (шс, 2H, NH). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3334 (N-H), 1655 (C=O), 1510, 1350 (NO₂). MS, *m/z*, (%): 207 (M⁺, 73), 178 (38), 161 (M⁺-NO₂, 10), 148 (77), 104 (74), 75 (100).

1,8-динитро-5,7,12,14-тетрагидрофталазино[2,3-*b*]фталазин-5,7,12,14-тетраон: Т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Hz): 8.52 (д, 2H, H-4, H-11 J 10 Hz), 8.42 (д, 2H, H-2, H-9 J 9 Hz), 8.24 (т, 2H, H-3, H-10 J₃₋₄ 10 Hz, J₃₋₂ 9 Hz). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1648 (C=O), 1510, 1350 (NO₂). MS, *m/z*, (%): 382 (M⁺, 9), 352 (5), 294 (6), 177 (10), 161 (12), 103 (55), 75 (100).

Работа выполнена в рамках проекта по госконтракту П841.

Библиографический список

- Huntress E.H., Stainly L.N., Parker A.S. // *J. American Chemical Society*. **1934**. V. 56. P. 241-242.
- Kealy T.J. // *J. American Chemical Society*. **1962**. V. 84. P. 966-973.
- Cardia M.C., Distinto S., Maccioni E., Bonsignore L., DeLogu A. // *J. Heterocyclic Chemistry*. **2003**. V. 40. P. 1011-1015.
- Orlov V.Yu., Kotov A.D., Ganzha V.V., Sokolov V.G. // *Mendelev Communications*. **2004**. V. 14. P. 37-38.
- Ganzha V.V., Kotov A.D., Kesareva T.V., Orlov V.Yu. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2006**. V. 8. P. 1110-1111.
- Кашаев А.Г., Зимичев А.В. // *Журнал органической химии*. **2009**. Т. 45. С. 1738.